FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

19

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François CLAVIE

Né le 12 septembre 1941 à SAFI (Maroc)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

UTILISATION DE LA METHISAZONE DANS LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS CUTANEES SEVERES DE LA VACCINE

Président : M. R. MALLET, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François CLAVIE

Né le 12 septembre 1941 à SAFI (Maroc)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

UTILISATION DE LA METHISAZONE DANS LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS CUTANEES SEVERES DE LA VACCINE

Président : M. R. MALLET, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

A mes Parents

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550017_0007

A Monsieur le Professeur MALLET

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A l'honneur le Professeur MALLET

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

A Monsieur le Docteur B. MEYER

Qui nous a conseillé dans la réalisation de ce travail.

UTILISATION DE LA METHISAZONE DANS LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS CUTANEES SEVERES DE LA VACCINE

- A PROPOS DE 9 CAS -

INTRODUCTION ET PLAN

La Méthisazone ou N - Méthylisatin-β thiosemicarbazone, a été utilisée, depuis plusieurs années, comme agent thérapeutique dans les affections à Pox-virus.

Il nous a semblé intéressant, dans le service de Monsieur le Professeur VIALATTE, d'utiliser la Méthisazone dès le début de 1966, dans le traitement d'une vaccine grave faisant suite à une primo vaccination anti-variolique.

Depuis cette époque, nous l'avons utilisée dans 8 autres cas, soit chez des enfants hospitalisés, soit en traitement de malades ambulatoires.

Nous adopterons le plan suivant :

I - De la vaccination anti-variolique et de ses complications :

- dispositions légales
- rappel de l'évolution de l'élément vaccinal
- les complications cutanées de la vaccine
- les complications neurologiques.

II - La METHISAZONE

- Etude chimique
- Historique
- Présentation
- La Méthisazone en clinique humaine :
  - valeur thérapeutique
  - problèmes de la toxicité.

III - Nos observations :

- Exposé de chaque cas
- Discussion
- Intérêt thérapeutique

IV - Conclusion

Bibliographie.

o0o

I - DE LA VACCINATION ANTI-VARIOLIQUE ET DE SES COMPLICATIONS

En juin 1798, JENNER, au terme de nombreuses années de recherches minutieuses, ouvrit le chemin de la vaccination anti-variolique en publiant son "enquête sur les causes et les effets de la variole-vaccine, maladie découverte dans certains comtés occidentaux de l'ANGLETERRE, notamment dans le GLOUCESTERSHIRE, et connue sous le nom de COW POX" ; l'année suivante il précisa sa technique de vaccination dans "les observations ultérieures sur la vaccine".

Ces deux ouvrages firent l'effet d'une bombe bienfaitrice à une époque où la petite vérole décimait le monde. VOLTAIRE dans sa 11e "lettre philosophique" datant de 1734, estimait ainsi la gravité de la maladie "sur cent personnes dans le monde, soixante au moins ont la petite vérole, sur ces soixante, dix en meurent dans les années les plus favorables et dix en conservant pour toujours les fâcheux restes. Voilà donc la cinquième partie des hommes que la maladie tue ou enlaidit sûrement".

Lorsque, en FRANCE, la vaccination est devenue obligatoire, par la loi de 1902, la maladie était encore d'une actualité certaine.

Depuis, la vaccination est obligatoire avant l'âge d'un an, suivie de rappels de vaccination au cours des 11e et 21e années. Enfin, un rappel exceptionnel peut être décidé en cas d'épidémie.

En ce qui concerne le commerce et les voyages, un décret du 15 juin 1971 porte publication du règlement sanitaire international (J.O. du 9.7.1971).

L'Administration Sanitaire peut exiger de toute personne effectuant un voyage international qu'elle soit munie à l'arrivée d'un certificat valable de vaccination anti-variolique, à moins qu'elle ne présente les signes d'une atteinte antérieure de variole attestant de façon suffisante de son immunité.

Si la personne n'est pas munie de ce certificat elle sera vaccinée, ou, si elle refuse, elle sera soumise à une surveillance de 14 jours au plus à compter de la date de son départ du dernier territoire qu'elle a quitté avant son arrivée.

La validité du certificat couvre une période de 3 ans commençant 8 jours après la date de primo-vaccination effectuée avec succès, ou, dans le cas d'une revaccination, du jour de cette revaccination.

Les contre-indications de la vaccination :

L'administration de la vaccine comporte une seule contre-indication mais elle est tout-à-fait impérative : il s'agit des dermites prurigineuses au premier rang desquelles l'eczéma. Dans tous les autres cas, l'enfant allergique peut et doit être vacciné contre la variole.

Cependant, dans les pays où la variole ne sévit pas il faut s'abstenir de vacciner tout sujet présentant les maladies suivantes : avitaminose sévère, tuberculose évolutive, diabète grave, anémie grave, hypo et agammaglobulies, cancer, leucémie, hémophilie, cardiopathie, maladie du système nerveux, néphropathie grave, hépatite, ictère grave, cirrhose ;

Il faut différer la vaccination de toute personne atteinte de maladie infectieuse en évolution, les pyodermites, les ulcères variqueux, les brûlures, les traitements par les corticostéroïdes ou antimétabolites, de même que toute femme enceinte de moins de 3 mois.

Par ailleurs, on respectera le calendrier des vaccinations.

Rappel de l'évolution de l'élément vaccinal

La scarification se fait le plus souvent soit au bras dans la région deltoïdienne soit à la face externe du pied. Sa dimension va jouer un rôle dans l'intensité de la réaction vaccinale, c'est pourquoi il est souvent conseillé de faire des scarifications les plus petites possibles.

L'élément vaccinal de primo-vaccination évolue schématiquement en 4 phases :

- après une incubation silencieuse de 3 jours,

- apparaît le 4e jour, une maculo-papule rouge, prurigineuse. Les 7e et 8e jours, une vésicule se forme au centre de la papule, pleine de liquide, ombiliquée, cernée par un bourrelet saillant et entourée d'une aréole rouge,

- le 9e jour, se forme une pustule toujours entourée de l'aréole rouge, et parfois accompagnée d'une adénopathie satellite. L'inflammation est à son maximum du 9e au 11e jour, cette phase de pustule est caractéristique,

- puis, commence l'involution, la pustule se flétrit, se dessèche et se recouvre d'une croûte brunâtre. L'aréole diminue rapidement. Le 13e jour, l'aréole a disparu et la croûte recouvre entièrement l'ancienne pustule.

Le 21e jour, la croûte tombe laissant une cicatrice indélébile, blanche gaufrée. La réaction cellulaire commence vers le 4e jour, les anticorps sériques apparaissent au 10e/12e jour.

Le bénéfice de la vaccination anti-variolique est certain. Il n'en reste pas moins que c'est, de toutes les vaccinations, celle qui est suivie du plus grand nombre de complications et qui est responsable du plus grand nombre de décès.

Les complications de la vaccination anti-variolique :

Elles sont de deux ordres :

- cutanées et oculaires
- neurologiques

En ce qui concerne les complications cutanées, nous nous inspirerons de la classification de JOSHMANN qui se base sur le degré de gravité des lésions :

a - la roséole vaccinale

C'est la plus bénigne des complications : elle se voit la 2e semaine suivant la vaccination. Elle se traduit par un rash morbiliforme, rubéoliforme ou urticarien.

Le visage est atteint en premier et très vite l'exanthème envahit le tronc et les membres. Les éléments peuvent mesurer 12 millimètres de diamètre et devenir confluents.

On considère cet exanthème vaccinal comme une réaction allergique au virus.

Il est sensible aux anti-histaminiques et disparaît en 2 à 4 jours.

b - La vaccine généralisée

Elle se voit chez des enfants à la peau saine. Elle apparaît du 8e au 14e jour en général et elle est en rapport avec une dissémination hématogène. Elle est caractérisée par de petites pustules guérissant sans cicatrices et rappelant une primo-vaccination.

Apparaissant au 8e jour de la vaccination, les lésions évoluent par poussées sur une période de 4 à 6 jours.

On rencontre la vaccine généralisée surtout chez l'enfant de plus de 2 ans et au cours d'une vaccination primaire (Kempe - (30)).

c - La vaccine autogène

Si l'auto-inoculation peut se faire à n'importe quelle partie du corps, deux zones sont le plus souvent atteintes, l'oeil et les organes génitaux externes.

L'atteinte oculaire est en général unilatérale. La paupière est plus souvent touchée que la conjonctive. Elle peut toucher la cornée, parfois donner une kératite ou même inflammation de l'iris.

L'atteinte des organes génitaux s'accompagne en général d'un envahissement de la face interne des cuisses. L'auto-vaccination ne se produit plus après le 12e jour.

d - L'eczéma vaccinal

Il s'agit du syndrome de KAPOSI-JULIUSBERG dans sa forme eczéma vaccinatum - par opposition à la forme eczéma herpéticum.

C'est l'apanage du nourrisson jusqu'à 30 mois, de préférence de sexe masculin (plus des 2/3 des cas).

Le terrain joue un rôle prédisposant. L'eczéma fait le lit de ce syndrome, mais toute autre dermatose traînante réalisant les mêmes conditions d'hypoprotidémie, d'hypogammaglobulinémie peut être rencontrée.

Le contage se fait de façon directe mais peut aussi être réalisé de manière indirecte par du linge contaminé.

La durée de l'incubation varie de 3 à 21 jours. Cliniquement, l'état général est mauvais. La température est élevée et ne décroche pas durant plusieurs jours.

Le syndrome toxique est sévère, mais il réagit bien au traitement.

Sur le plan cutané, on peut observer : des vésiculo-pustules d'âge différent qui siègent sur tout le territoire de la dermatose pré-existante et qui examinent ailleurs. Plusieurs poussées peuvent être observées jusqu'au 8e jour de la maladie. Les vésicules sont arrondies d'un diamètre variant de 5 à 7 millimètres, régulières, isolées ou regroupées en petit nombre à base rouge dures au toucher, elles s'ombiliquent en leur centre et sont souvent prurigineuses.

L'oedème de la face et des paupières est quasi constant. On retrouve toujours une suppuration cutanée dont les germes sont variables.

L'examen révèle fréquemment des adénopathies superficielles mais rarement une hépatomégalie ou une splénomégalie.

Les complications de l'eczéma vaccinal sont nombreuses : cutanées et polyviscérales de gravité variable selon l'intensité de la surinfection microbienne.

Une fois le malade guéri, les cicatrices persistent longtemps.

Le pronostic est variable. Actuellement on estime la mortalité à environ un quart des cas.

e - La vaccine gangréneuse

Encore appelée vaccine progressive ou prolongée.

Il s'agit là d'une complication rare mais particulièrement grave.

Elle se voit surtout au décours d'une affection hématologique maligne, de traitements corticoïdes de longue durée, d'hypo ou d'agammaglobulinémie.

Elle est le plus souvent liée à un déficit immunitaire humoral ce qui rend le malade incapable de fabriquer des anticorps spécifiques contre le virus vaccinal.

Plus rarement, il s'agit d'un déficit tissulaire. (HANSON (26) - BRAINERED (14)).

Sur le plan clinique : l'élément de vaccination est le siège d'une nécrose extensive, évoluant en profondeur et en périphérie. Il s'accompagne de lésions nécrotiques du reste du corps.

L'état général est initialement bon. Puis il s'aggrave pour aboutir à la mort après un délai variable de quelques semaines à quelques mois.

La fréquence de ces complications cutanées est difficile à apprécier. Diverses statistiques ont été faites dans les pays anglo-saxons : la fréquence globale des cas varie selon les auteurs de : 32 pour 1 million à 81 pour 1 million de vaccinations.

La statistique de 1962 pour le sud du Pays de Galles porte sur 900.000 vaccinations : les complications certainement composées de vésicules vaccinales sont au nombre de 73 et se répartissent de la façon suivante :

- vaccine autogène : 21
- vaccine hétérogène : 5
- vaccine généralisée bénigne 8
- eczéma vaccinal : 35
- vaccine progressive : 2
- vaccine fatale : 2

	11
	1
	6
	6
	3
	2

CORNYBEARE donne une statistique partant sur 5 millions de vaccinations et revaccinations pratiquées de 1951 à 1960 en GRANDE BRETAGNE : Il y eut 186 cas de vaccine généralisée dont 110 cas étaient de gravité moindre.

En ca qui concerne l'eczéma vaccinal, d'après REYNOLDS, la fréquence varie de 10 à 50 pour 1 million de vaccinations.

En 1947, à NEW-YORK, on aurait observé un seul cas d'eczéma vaccinal pour 150.000 vaccinations.

En fait, il est difficile d'avoir une idée exacte dans ce domaine statistique, les critères de classification et les conditions d'observation étant très variables.

Les complications neurologiques sont celles que redoute le plus le médecin. Elles sont plus rares que les précédentes et plus graves.

Le début se situe entre le 6e et le 12e jour suivant la vaccination. Il est brutal associant une température élevée à 40°, des céphalées et des signes méningés.

Le tableau se complète rapidement par des crises convulsives, isolées ou généralisées, des paralysies, oculaires surtout et un coma d'intensité variable.

L'examen du liquide céphalo-rachidien révèle une hyperalbuminorachie entre 0,60 et 0,90 g./l. ; ainsi qu'une augmentation des éléments figurés 50 à 250 cellules par millilitres.

L'évolution est grave dans tous les cas ; ou bien elle entraîne la mort du jeune malade, ou bien elle laisse des séquelles neurologiques chez les survivants.

Sa fréquence, d'après l'étude de CORNYBEARE est la suivante : il y eut 64 cas de complications neurologiques avec 19 décès chez des jeunes de moins de 15 ans, sur 3.820.000 primo-vaccinations et il y eut 8 cas dont 3 décès sur 1.005.000 sujets revaccinés et âgés de plus de 15 ans.

oOo

II - LA METHISAZONE (MARBORAN *)

La METHISAZONE - N - METHYLISATIN - BTHIOSEMICARBAZONE, dérive des THIOSEMICARBAZONES, ceux-ci sont des composés de synthèse obtenus par condensation de THIOSEMICARBAZIDES et d'ALDEHYDES.

Historique

C'est DOMAGK et ses collaborateurs qui ont, en 1946, utilisé les thiosemicarbazones comme agents anti-tuberculeux, sous forme de benzaldéhyde.

Plus tard, en 1951, HENGAS fera une mise au point concernant l'utilisation des différents dérivés de ce groupe dans le traitement de la tuberculose.

A partir de 1950, HAMRE et ses collaborateurs, BERNSTEIN et DANOVICK mettent en évidence l'action contre le virus vaccinal du dérivé phénylaminobenzoate déhydro-3-thiosemicarbazone en expérimentant chez la souris et l'embryon de poulet.

En 1953, THOMSON MINTON et ses collaborateurs prouvent l'activité anti-vaccinale de plusieurs dérivés des thiosemicarbazones dont l'isatin-Bthiosemicarbazone.

En 1955, BAUER (5) étudie ce produit et montre qu'il protège la souris infectée, par voie intra-cérébrale, par 10^5 DL. 50 du virus vaccinal.

En 1960, il met en évidence l'augmentation d'activité du produit par alkilation en position 1 de la molécule précédente, il aboutit à l'éthylisatin et à la méthylisatin Bthiosemicarbazone actifs sur le souriceau infesté par voie intra-cérébrale par les virus de l'alastrim et de la variole.

Les modalités d'action de la méthisazone ont été précisées par SHIEFFIELD en 1962, BACH et MAGEE en 1962, BAUER en 1962 et 1965, BRAINERD en 1967 (3, 14).

La méthisazone n'empêche pas le virus de pénétrer dans la cellule mais agit en bloquant la réplication du virus.

Le niveau de la substitution par alkilation, soit sur la chaîne latérale, soit sur les carbones 1 ou 5 n'est pas indifférent et les auteurs concluent de ces diverses études que la spécificité d'action des agents de la série isatin Bthiosemicarbazone s'explique par une action dirigée contre la particule virale elle-même et non contre la cellule hôte.

Cette action n'entrave pas la production d'anticorps humoraux qui restent indispensables pour permettre la destruction complète du virus.

Mentionnons, sans insister sur ce problème qui est en dehors de notre propos, que la méthysazone est active sur les virus de la famille de l'herpès, et qu'elle inhibe la multiplication des adéno-virus en culture cellulaire (BAUER 1966).

Sur le plan physique, la Méthysazone est un composé stable, jaune, de saveur amère.

Elle est préparée en solution sucrée à 20 %.

En ANGLETERRE, le produit est distribué par les Laboratoires WELLCOME sous le nom de MARBORAN *.

La Méthisazone n'est pas commercialisée en FRANCE mais on peut se la procurer à la pharmacie centrale des hôpitaux.

Elle est présentée en sachets à conserver au frais, contenant 15 ml. de la solution précédente, soit trois grammes de principe actif, également sous le nom de MARBORAN.

La METHYSAZONE en clinique humaine

Nous avons limité cette étude au traitement des complications cutanées de la vaccine et à l'utilisation préventive de la METHISAZONE dans les affections à POX VIRUS, laissant sciemment de côté le problème du traitement de l'encéphalite vaccinale pour lequel les résultats sont décevants.

a - Rôle prophylactique :

La METHISAZONE a été utilisée en 1963 par BAUER lors d'une épidémie de variole à MADRAS (11). Elle a été administrée à des doses variant de 6 à 24 g. (3 g. par jour), à des sujets non vaccinés ou bien mal vaccinés et qui avaient été en contact avec des malades.

Sur 841 personnes traitées, une seule contracta la variole sous une forme mineure. Par contre, dans le lot témoin qui comprenait 856 personnes, on dénombra 42 cas de variole dont un mortel.

Une statistique plus complète a été présentée au congrès de chimiothérapie de Vienne en 1967 par BAUER (12) : sur 2.815 sujets contacts non traités le nombre de personnes atteintes de variole s'élève à 116 avec 21 décès ; sur 2.600 sujets contacts traités, 18 furent atteints de variole avec 4 décès. Ce résultat est statistiquement significatif.

RIBEIRO DO VALLE (36) l'a utilisée à SAO PAULO en 1964 comme protection chez des sujets en contact avec des malades atteints d'alastrim, affection particulièrement courante au BRESIL. La dose totale a été de 3 à 6 g. Sur 187 sujets-contacts traités : 7 eurent l'alastrim, tandis que sur les 219 sujets composants le lot témoin, il y eut 38 cas de maladie.

Les succès obtenus selon la répartition des cas dans ces deux études montrent que le MARBORAN est surtout efficace chez des sujets qui n'avaient jamais été vaccinés.

De plus, la variole comme l'alastrim peuvent être évités par l'administration de MARBORAN à la période d'incubation, jusqu'au 10e jour après le contage.

Enfin, il résulte des études faites aux Indes que la METHISAZONE n'est que de peu d'intérêt une fois la variole déclarée.

b - Rôle thérapeutique dans les complications cutanées de la vaccination anti-variolique :

Disons d'abord qu'elle a été proposée comme traitement préventif de ces complications chez des sujets prédisposés, qui avaient été vaccinés intempestivement ou bien qui avaient été en contact avec des sujets récemment vaccinés.

La METHISAZONE ne doit pas être administrée avant le 4e jour, car elle agit sur le virus en phase de multiplication. Elle n'empêche pas la montée du taux des anticorps circulants.

C'est surtout dans les complications graves de la vaccination anti-variolique que la METHIASAZONE a été utilisée c'est-à-dire dans l'eczéma vaccinatum, dans la vaccine gangréneuse et dans la vaccine généralisée.

Dès 1962, les observations sont publiées - BAUER, TURNER, NIMMOSMITH (39), BARLOW, MAINWARING (32) - de traitement par le MARBORAN de l'eczéma vaccinal.

En 1965, BAUER (11) a colligé 22 cas, dont les précédents, d'eczéma vaccinal traité par le MARBORAN : 13 de ces malades avaient reçu des gamma-globulines spécifiques sans grand effet. Cet échantillon se divise en 3 lots selon la dose de MARBORAN administrée :

- 12 malades ont reçu une dose initiale de 152 mg./kg. et une dose totale de 809 mg./kg. pendant 3 jours. Tous sont guéris rapidement et sans récidive.

- 6 malades reçurent une dose initiale de 63 mg./kg. et une dose totale de 324 mg./kg. pendant 4 jours en moyenne - il y eut 5 guérisons et 1 décès.

- 4 malades enfin, pour lesquels la dose initiale était de 48 mg./kg., la dose totale de 230 mg./kg. Il y eut une guérison et 3 décès.

Ces cas présentent une grande hétérogénéité du fait :

- de l'association ou non de gamma-globulines,
- de la date variable du début du traitement.

On est frappé tout de même du faible nombre de décès : 4 sur 22 alors que les observations antérieures révèlaient une mortalité de 30 à 40 %. En outre, tous les décès sont survenus chez les sujets traités par des doses faibles de MARBORAN.

Par contre, utilisé à dose forte, le produit semble avoir enrayé de façon brusque l'évolution de la maladie.

BAUER a tiré de cette étude des conclusions très en faveur de l'utilisation du MARBORAN dont il conseille les doses suivantes :

- une dose d'attaque de 200 mg./kg.,
- puis, en entretien, 50 mg./kg. toutes les 6 heures, pendant 48 heures.

Citons encore ADELS et ses collaborateurs (2) qui rapportent le cas de deux enfants atteints d'eczéma vaccinal sévère dont l'évolution fut spectaculairement enrayée en 3 jours.

Au Congrès de chimiothérapie de VIENNE en 1967, KEMPE et ses collaborateurs (30) présentent le cas de 7 malades porteurs d'eczéma vaccinal sévère, s'aggravant malgré 4 jours de traitement par gamma-globulines et qui régressa en 3 jours d'utilisation du MARBORAN.

BAUER encore (11) rapporte en 1965, les premiers résultats de traitement avec le MARBORAN de 10 cas de vaccine gangréneuse : il y eut 5 guérisons et 5 décès. Parmi les 5 bons résultats, dans 3 cas le MARBORAN était associé aux gamma-globulines spécifiques qui avaient été administrées précédemment mais 2 fois sans succès, et dans les 2 autres cas, le MARBORAN était employé seul. Deux des trois malades ayant eu la thérapeutique associée étaient porteurs d'hémopathie maligne et recevaient des corticoïdes. Tous les malades décédés avaient reçu des gamma-globulines spécifiques sans succès avant le MARBORAN. Deux fois il n'y eut pas de dose de charge et trois fois les doses étaient sans doute insuffisantes. Deux de ces malades avaient une hypo-gamma-globulinémie dont une associée à une aplasie thymique.

A VIENNE, en 1967, au Congrès international déjà mentionné, KEMPE (30) a rapporté 9 cas de vaccine gangréneuse traitée sans succès par les gamma-globulines et chez qui le MARBORAN fut employé seul : il y eut 5 guérisons et 4 décès.

Plusieurs autres observations rapportent le cas de sujets adultes ou enfants, immunologiquement déficients, traités par le MARBORAN. Il ne semble pas que les résultats soient remarquables lorsque, et c'était la majorité des cas, il s'agit d'un déficit immunitaire humoral. Par contre, deux observations méritent d'être notées, où le déficit était tissulaire et le traitement réussi :

- HANSON, JOHANSSON et VAHLQUIST (26) rapportent le cas suivant :

"G. H..., est une petite fille de 8 mois, premier enfant de parents exempts de déficit immunitaire connu. Elle a été vaccinée par le B. C. G. à la naissance et à deux mois les réactions tuberculiniques étaient négatives.

Les 3 injections de vaccin DTCOQ du 3e au 6e mois se sont passées sans problème. A 7 mois 1/2, vaccination anti-variolique, 15 jours après une évolution qui semblait normale, l'élément vaccinal se nécrose et apparaissent des pustules secondaires. L'état général est bon. L'enfant est traitée par gamma-globulines (18 ml. d'une suspension à 12 %). Les pustules métastatiques régressent mais l'ulcère gangréneux nécrotique continue de s'étendre, il atteint en 4 mois 3, 5 cm. de diamètre et 2 cm. de profondeur. Nouvel échec des gamma-globulines (40 ml. au total) qui sont injectées. L'état général se détériore rapidement. On administre alors le MARBORAN : 7 g. en 4 jours 1/2 ; en 2 jours, les lésions régressent l'oedème se résorbe, l'ulcère commence à cicatriser.

Une rechute au 12e jour, oblige à refaire le même traitement aux mêmes doses avec succès. L'étude de l'immunité humorale ne montrait aucun déficit. L'électrophorèse et l'immuno électrophorèse étaient normales. L'enfant était porteur d'anticorps microbiens et vaccinaux.

L'inhibition de l'hémagglutination pour le virus vaccinal était au 1/80e et la séroneutralisation positive également. La NFS. montrait une éosinophilie initiale à 39 %.

L'intradermo-réaction à l'antigène vaccinal était négative. Ceci ajouté à la négativation des tests tuberculiniques, dans le contexte biologique précèdent suggère qu'il s'agit d'un déficit de l'immunité tissulaire".

- En 1967, BRAINERED (14) rapporte le cas d'une femme de 52 ans atteinte de maladie de Hodgkin qui avait fait une vaccine gangréneuse par déficit de l'immunité cellulaire. La malade fut hospitalisée 15 jours après une vaccination anti-variolique intempestive. L'état général était peu altéré. Au niveau du dos siègeait un cratère ulcéreux de 2, 50 cm. x 1 cm. avec un petit

ulcère satellite. Les tests sanguins n'étaient pas perturbés. Elle a reçu sans succès 100 ml. de gamma-globulines. Le MARBORAN administré à la dose de 8 g. par jour entraîne une cicatrisation presque complète de l'ulcère nécrotique. Aucun déficit de l'immunité humorale ne fut retrouvé alors que l'étude de l'hyper-sensibilité retardée révélait un déficit de l'immunité cellulaire. Deux mois après cette femme est décédée de sa maladie de Hodgkin.

Le virus vaccinal fut retrouvé au niveau de l'ulcère partiellement cicatrisé. Les auteurs en concluent que la METHISAZONE qui inhibe la réplication virale doit être associée à l'administration de gamma-globulines spécifiques pour entraîner la destruction du virus.

Dans sa thèse, Mademoiselle BOIJOUX (13) rapporte un cas de vaccine autogène de la région périnéale et trois cas de vaccine disséminée (dont une évoquait une vaccine extensive) pour lesquels le MARBORAN a été un succès.

Au total, si les gamma-globulines spécifiques constituent la base du traitement des complications sévères de la vaccination anti-variolique, il semble que le MARBORAN occupe une place importante comme complément des gamma-globulines, voire même pour pallier les échecs de ces dernières dans le traitement de l'eczéma vaccinal.

Dans la vaccine gangréneuse, il a été utilisé avec succès après échec des gamma-globulines et il devient particulièrement indiqué dans le cas de déficit de l'immunité tissulaire.

Une intéressante comparaison d'action entre la METHISAZONE et les gamma-globulines hyperimmunes a été faite par JAROSZYNSKA-WEMBERGER et MESZAROS en 1966 (23). Il s'agissait de la protection d'enfants particulièrement vulnérables, exposés au virus vaccinal.

La plupart avaient 7 ans : 26 furent protégés par la METHISAZONE et 29 par les gamma-globulines. Le MARBORAN a été utilisé à la dose de charge de 100 mg./kg. puis 50 mg./kg. par jour pendant 3 à 4 jours. Les gamma-globulines utilisées en injections intramusculaires de 3 ml. d'une solution à 15 %.

Dans les 2 cas le traitement fut commencé 4 jours après la vaccination. Le MARBORAN s'est montré aussi efficace que les gamma-globulines mais il a 2 avantages :

- il réduit l'intensité et la durée de la réaction vaccinale,
- il est facile à se procurer en grande quantité alors que les gamma-globulines hyperimmunes nécessitent souvent un délai important.

Etude de la toxicité

Ce problème nous a paru important, car si le MARBORAN a été utilisé dans des complications réputées mortelles et pour lesquelles il était licite de

prendre un risque thérapeutique, on pouvait hésiter à prescrire le traitement dans des cas moins graves.

La tolérance clinique est en général bonne. Toutefois, des troubles digestifs ont été souvent signalés, à type de vomissements.

L'étude de RIBEIRO DO VALLE sur la prévention de l'alastrim montre que 60 % des personnes traitées ont eu des vomissements après la prise du médicament.

Dans l'observation de BRAINERED (14) le MARBORAN a été administré par sonde gastrique associée à la phénothiazine pour éviter les vomissements

Comme autre ennui on a mentionné une oligurie transitoire qui s'installe dans les heures suivant l'administration du produit.

Enfin, les effets secondaires sont majorés par l'absorbtion d'alcool.

Nous avons relevé une observation, parmi les premières publiées, (CONNOLY, DICK et ses collaborateurs 1962 (17) où le MARBORAN aurait aggravé une vaccine gangréneuse et entraîné des désordres hépatiques. BAUER contre-attaque aussitôt (BAUER, GOODWIN 1962 (9)) en précisant quelles ont été les études de la toxicité :

- les essais chez le rat et le singe :

Ces animaux ont reçu pendant 3 mois consécutifs la METHISAZONE à la dose de 500 mg./kg. de poids. Les examens biochimiques et hématologiques pratiqués durant cette période, pas plus que l'examen histologique des viscères à la fin de l'essai n'ont montré de modification évoquant une toxicité du produit.

- Les essais chez des volontaires :

Il s'agit de 2 hommes qui prirent chacun 1 g. par jour du produit pendant une semaine, après cela, la dose fut portée à 5 g. par jour, durant 3 jours pour l'un et durant 7 jours pour l'autre.

Il n'y eut pas d'effet subjectif ni objectif. Des contrôles cliniques hématologiques, biochimiques y compris des tests hépatiques furent répétés sur une période de quatre semaines, sans que l'on note d'anomalie.

Hormis le cas de DICK sus-mentionné, nous n'avons pas trouvé d'observation où le MARBORAN soit présenté comme un produit toxique. Qu'il s'agisse du traitement de l'eczéma vaccinal ou bien de celui de la vaccine gangréneuse, avec ou sans déficit immunitaire, associée ou non à une hémopathie maligne, tous les auteurs font mention de l'absence de toxicité du produit, que l'impression soit clinique ou bien qu'elle ait été objectivée par des examens biologiques (BARLOW (4) DAVIDSON et HAYOE (20) DALY et JACKSON (19) HANSSON, JOHANSSON et VAHLQUIST (26), etc...

Pour les 3 cas de vaccine hospitalisés dans le Service de Monsieur le Professeur LAJOUANINE et que rapporte F. BOIJOUX dans sa thèse (13) l'étude de la toxicité a porté sur la clinique d'une part, bonne tolérance, et d'autre part sur les dosages de l'urée et des transaminases sériques : ces deux paramètres sont restés normaux malgré le traitement dans les trois cas.

oOo

III - NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Nicole M... âgée de 15 ans, entre dans le service le 12 février 1966 avec le diagnostic probable de staphylococcie de la face.

Dix jours plus tôt, elle avait été griffée au niveau du sillon nasogénien par un enfant dont elle s'occupait.

Quatre jours après était apparu un oedème local.

Deux jours plus tard survenait un malaise général avec frissons, fièvre à 40°, céphalées.

Une pustule est apparue au point de griffure ; la douleur est vive pulsatile, génératrice d'insomnie.

Dans la nuit du 9e au 10e jour s'installe un oedème inflammatoire de toute l'hémiface droite, rouge violacé, déformant le visage.

On note deux cratères pustuleux, jaunâtres, déprimés au centre, suintantes : l'un au niveau du pli nasogénien, l'autre un peu en dehors.

L'oedème gagne la paupière droite, l'oeil est le siège d'une hyperhémie conjonctivale.

Le premier diagnostic envisagé est celui d'une staphylococcie maligne, l'enfant est hospitalisée, le bilan fait et un traitement mis en route associant Pénicilline IV 15 M. et Flabelline 8 g. Lorsque les examens sont revenus, on a eu la surprise d'avoir les chiffres suivants de N.F.S. : 6.400 GB. avec 50 % environ d'éléments mononucléés ; de plus les prélèvements et les hémocultures étaient stériles.

L'interrogatoire est alors repris et on apprend que l'enfant dont s'occupait Nicole a été vacciné contre la variole 3 jours avant la griffure. De plus, les tentatives de vaccin anti-variolique chez notre malade avaient été négatives.

Le traitement est poursuivi, inchangé.

Un prélèvement viral est effectué dont le résultat confirmera le diagnostic de vaccine.

Le 2e jour, de nouvelles pustules apparaissent au poignet droit et à l'hypocondre droit.

La température reste à 40°, l'oedème de la face s'accentue. On ajoute de l'héparine au traitement antibiotique.

Le 3e jour, la température descend à 38°2 et l'oedème commence à diminuer.

Une nouvelle numération confirme les résultats de la première : 7.800 G. B.

Le MARBORAN est alors prescrit à la dose de 3 gélules par jour pendant 4 jours, associé aux antibiotiques.

L'évolution est rapidement favorable :

- le 5e jour, Nicole est apyrétique, l'oedème régresse, les ulcères de la face évoluent comme des éléments vaccinaux.

Tout traitement est stoppé le 7e jour.

Le MARBORAN a été parfaitement toléré pendant les 4 jours de traitement.

Nota : le MARBORAN nous était à ce moment procuré en gélules dosées à 1,5 g. de produit.

OBSERVATION N° 2

Pascal M... âgé de 4 ans est hospitalisé le 19 août 1967 pour une vaccine extensive.

Dans les antécédents on ne retrouve pas d'incident pathologique personnel notable - son père est asthmatique. Sa soeur âgée de 8 ans avait été vaccinée sans problème contre la variole. 9 jours auparavant, le 10 août 1967, Pascal a reçu la vaccination anti-variolique.

L'apparition d'une réaction érythémateuse précoce au bout de 24 heures conduit le médecin ayant pratiqué la vaccination à prescrire une injection de 2 ml. de gamma-globulines standard.

Au 4e jour, se forment des bourrelets blanchâtres, prurigineux. La zone d'inflammation s'étend, la température monte à 39°. Mais l'enfant continue à jouer.

Au 8e jour, l'état général s'altère : anorexie et vomissements frissons et fièvre à 40°, l'enfant est pâle. Il est alors hospitalisé.

On trouve à l'examen deux ulcères au niveau du bras gauche : l'un de 2 cm. de diamètre, et l'autre de 3,5 cm. Ils sont entourés d'un bourrelet d'oedème de 1,5 cm. d'épaisseur et d'un érythème. Le reste de l'examen est normal.

Pascal reçoit alors 10 ml. de gamma-globulines standard et le MARBORAN à la dose de 2 gélules par jour pendant 3 jours.

En 24 heures, la défervescence s'accentue.

Le 3e jour, l'enfant est apyrétique, l'érythème a disparu ainsi que l'oedème les lésions sont asséchées.

Le MARBORAN a été très bien toléré.

OBSERVATION N° 3

Jean B. D... subit à l'âge de 10 mois la vaccination anti-variolique au niveau du pied gauche et, dans la même séance a lieu une libération d'adhérences préputiales.

4 jours après apparaissent sur la face externe du prépuce deux points blancs et un oedème qui s'étend.

Au 8e jour, apparition de pus tandis que l'oedème gagne la racine de la verge.

Le 16 décembre 1969, 9 jours après la vaccination, l'enfant est hospitalisé.

L'examen somatique est normal. Le seul problème réside dans une imposante inflammation du scrotum et de la verge avec une ulcération nécrotique de la base du gland. Un prélèvement confirme la présence de virus vaccinal.

Au 1er juin, on [illegible] pour [illegible] de, moyennant la [illegible] s'est, il [illegible] ".

Au 1er juin, [illegible] : [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] ".

[illegible] [illegible] [illegible] [

Au niveau du pied, l'élément vaccinal suit une évolution un peu trop intense.

L'enfant est mis au MARBORAN à la dose initiale de 200 mg./kg. puis 50 mg. toutes les 6 heures. A partir du 2e jour, la dose sera administrée en 2 fois.

Le 2e jour, l'oedème inflammatoire a franchement régressé. Il persiste une infiltration nécrotique au niveau du gland.

L'élément du pied semble évoluer plus lentement que la lésion génitale.

Le 5e jour, l'inflammation est totalement résorbée.

Le MARBORAN a été administré 5 jours.

La tolérance clinique au produit a été bonne.

OBSERVATION N° 4

Paul F... âgé de 14 mois est hospitalisé le 8 octobre 1970 lui aussi pour une vaccine de la verge.

Le 5 septembre, posthectomie pour phimosis. Le 29 septembre on le vaccine contre la variole, et immédiatement après, le médecin fait un examen de la verge et constate que la cicatrisation est incomplète.

L'enfant appartient à une famille d'asthmatiques, aussi reçoit-il le lendemain et le surlendemain de la vaccination une injection d'aller-globulines.

Le 5e jour, apparaissent des pustules, secondairement ombiliquées au niveau du bras et de la verge avec, trois jours après, un oedème important tandis que l'état général s'altère.

Lors de l'hospitalisation, au 9e jour, la température est à 38°5, l'enfant est abattu.

Il a deux vésicules ombiliquées de la face externe de l'épaule gauche, de 5 mm. de diamètre.

La verge, tuméfiée est le siège de 10 à 20 vésicules moins ombiliquées qu'au bras, séparées à la base, confluentes plus haut.

La réaction ganglionnaire inguinale est importante.

Une recherche virologique est faite qui confirme le diagnostic.

De plus, existe une surinfection à entérobactéries.

Le traitement associe Totapen en perfusion et Marboran à la dose de charge de 200 mg./kg. puis de 50 mg.kg. toutes les 6 heures suivie les jours suivants de 1 g. matin et soir.

L'oedème a régressé en 48 heures.

Le 4e jour, les vésicules évoluent favorablement tant au niveau du bras que de la verge que recouvre partiellement une croûte brunâtre.

L'enfant est revu un mois et demi plus tard. Le gland est en parfait état.

Le MARBORAN administré 5 jours de suite a été bien supporté.

OBSERVATION N° 5

Paola D... a 6 ans. Elle arrive du Portugal où 10 jours auparavant elle a reçu une vaccination anti-variolique. Il s'agit d'une 2e tentative, la 1re ayant été un échec.

L'évolution est normale jusqu'au 7e/8e jour où la mère remarque un élément pustuleux du dos du pied et un élément érythémateux au niveau du cou.

La température est à 37°4, l'enfant vomit ses repas. Le 13 mai 1971, l'enfant est admise dans le service et on trouve à l'examen :

- à la face externe du bras droit une ulcération suintante de 2 cm. de diamètre et 1 cm. de profondeur avec un érythème périphérique,

- au dos du pied, une petite pustule nette, arrondie, de 5 mm. de diamètre, entourée d'une aréole rouge,

- à la face une petite pustule.

L'enfant reçoit le MARBORAN à la dose de 3 g. matin et soir.

Des vomissements importants malgré l'administration de Primpéran nous contraignent à arrêter le traitement après deux jours pleins. Les éléments ont régressé rapidement. L'enfant est sortie au bout de 5 jours alors que ses lésions étaient presque cicatrisées.

OBSERVATION N° 6

Emmanuel S... est âgé de 7 mois. Il est hospitalisé le 27 mai 1971 pour une vaccine disséminée, 10 jours après une primo vaccination anti-variolique.

A l'entrée il est en assez bon état général.

La température est à 38°.

La rate est discrètement augmentée de volume. L'élément de primo-vaccination est ombiliqué, croûteux, de 2 cm./1,5 cm. Il est entouré d'une aréole inflammatoire de 6 à 7 cm. de diamètre.

De plus, on remarque trois macules érythémateuses : axillaire antérieure, du flanc, de la fesse droite.

De même il y a trois vésicules : palmaire droite, dans la région deltoïdienne gauche et inter-digitale du pied droit. Le MARBORAN est prescrit à la dose de 1,40 g. par jour, soit 200 mg./kg. en deux fois pendant 4 jours.

Il a été bien toléré. La défervescence s'est faite en 4 jours et les lésions ont régressé dans le même temps.

OBSERVATION N° 7

Natache B... née le 23 mars 1971 reçoit la vaccination anti-variolique le 17 janvier 1972, à l'âge de 10 mois.

Le 2 février 1972, soit 16 jours après, elle est hospitalisée pour une tendance à la nécrose de l'élément de primo vaccination, et l'apparition d'éléments secondaires.

L'enfant est en bonne santé, vive, bien que la température soit à 38°.

Le foie déborde d'un travers de doigt le gril costal.

Il existe une forte réaction ganglionnaire axillaire droite.

L'élément principal siège au niveau de la face interne du bras droit. Sur un fond érythémateux, oedématié, siège un ulcère, suintant à bords nets et surélevés, nécrotique.

Les éléments secondaires siègent au niveau de la face et des mains, respectant l'abdomen. On remarque une papule de la fesse gauche et une de la région vulvaire.

Au niveau de la face, les lésions sont pustuleuses sur une base érythémateuse.

Trois lésions au niveau du sillon nasogénien droit. Autour des yeux de nombreuses lésions disséminées dont certaines sont ombiliquées au centre, parfois nécrotiques.

Une lésion analogue siège au niveau de la joue gauche.

Enfin, un gros placard nécrotique du menton gagne les commissures labiales.

Au niveau de la main droite, les lésions sont bulleuses ; le plus souvent éclatées. De plus, existe un élément ulcéreux de 1 cm. de diamètre au niveau de l'index.

La main gauche est très atteinte. Un ulcère très étendu et profond siège à la racine du pouce. Au niveau de l'index, une vésicule atteint la 3e phalange et une papule débute sur la 1re.

Au niveau du médius on voit une vésicule de la 3e phalange.

Devant ce tableau évocateur d'une vaccine extensive, un bilan est demandé :

N.F.S. : 7.600 leucocytes dont 65 % de lymphocytes et 8 % de monocytes. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sont normales.

La recherche virale nous révèle la présence de virus vaccinal dans les vésicules.

Nous avions une épidémie de rougeole, aussi Natacha reçu-t-elle dès l'entrée, 2 ml. de gamma-globulines standard comme tous les enfants hospitalisés à cette époque.

Le MARBORAN a été administré dès l'hospitalisation, après une dose d'attaque de 200 mg./kg., l'enfant a reçu 1,5 g. par 24 heures en 2 prises pendant 5 jours.

Au 3e jour, Natacha était apyrétique.

Les pustules avaient considérablement diminué surtout au niveau du menton. L'élément du bras droit était en bonne voie de cicatrisation.

Le 5e jour, on notait la disparition presque totale des lésions.

Le traitement fut alors interrompu. 2 jours plus tard, l'enfant quittait le service en bonne santé.

Là encore, le MARBORAN a été très bien supporté.

OBSERVATION N° 8

(communiquée par Monsieur le Docteur NODOT)

Laurent R... âgé de 10 mois est vacciné depuis 10 jours lorsque sa mère l'amène en consultation le 15 mars 1967.

Il est fatigué, a 39° de température, l'état cutané est le suivant :

- l'élément de primo vaccination siège au niveau du bras gauche, il est au stade de pustule, de 1,5 cm. de diamètre entouré d'un érythème de 5 à 6 cm. de diamètre. En périphérie de cet élément principal se trouvent 3 pustules, petites, ombiliquées,

- sur le reste du corps, une dizaine de pustules disséminées.

L'enfant n'est pas hospitalisé. Le MARBORAN est prescrit à la dose de 200 mg./kg. par jour en 2 prises pendant 3 jours.

Au bout de 36 heures, l'enfant est apyrétique et les lésions ont considérablement régressé.

Elles auront disparu le 4e jour.

La mère signale les difficultés qu'il y a eu à faire absorber le produit du fait de son goût amer, mais il n'y a pas eu de vomissements.

OBSERVATION N° 9

Philippe C... a deux ans. Il a un long passé de rhinopharyngites et d'otites qui explique l'âge auquel il reçoit la vaccination anti-variolique.

Une première tentative en décembre 1971 est infructueuse.

Le 24 février 1972, il subit une deuxième tentative de vaccination.

Au 9e jour, lorsque la température commence à monter, il reçoit 4 ml. de gamma-globulines standard à 16,5 % ainsi qu'un traitement anti-pyrétique.

Malgré cela, la température atteint 39°5 et reste à ce pallier pendant 2 jours.

A l'examen, le 11e jour, il existe localement une pustule de 2 cm. de diamètre, entourée d'une aréole de 7 à 8 cm. de largeur.

L'épaule et la partie supérieure du bras droit où a été faite la scarification sont le siège d'un oedème volumineux.

L'enfant reçoit alors le MARBORAN, à la dose initiale de 200 mg./kg. puis une dose de 100 mg./kg. au bout de 8 heures.

Six heures après la première prise, la température est descendue à 38°5. Quinze heures après, l'enfant à 37°5.

L'érythème et l'oedème ont disparu.

Le traitement est poursuivi 2 jours à la dose de 200 mg./kg. par jour.

L'hospitalisation n'a pas été jugée nécessaire.

Une prise systématique de Primpéran a précédé l'absorbtion du MARBORAN de 15 mm.

La tolérance a été excellente.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Les enfants que nous avons traités formaient un groupe hétérogène du fait :

- de l'âge : 7 mois pour le plus jeune, jusqu'à 15 ans lors de notre 1re observation,

- de la variable intensité de la réaction vaccinale : le tableau clinique était inquiétant chez Nicole (observation N° 1) et chez Natacha (observation N° 7) du fait de l'évolution nécrotique de la vaccine, alors que nous n'avions pas de signe alarmant chez Emmanuel (observation N° 6),

- des antécédents : aucune n'avait de passé e czémateux mais 2 enfants (observations N° 2 et 4) avaient un parent asthmatique,

- quatre fois, le MARBORAN a été associé aux gamma-globulines standard ; dans l'observation N° 2 elles ont été administrées le lendemain de la vaccination et n'ont pas atténué l'intensité de la vaccine. Par contre, il est difficile de faire la part du succès qui revient à la 2e injection de gamma-globulines lors de l'hospitalisation.

Dans l'observation N° 4, les gamma-globulines ont été administrées les 3e et 4e jours du fait des antécédents familiaux allergiques. Il n'est pas pensable étant donné la sévère vaccine génitale, que les gamma-globulines aient eu un effet dans ce cas. La même remarque peut être faite pour l'observation N° 9. Dans l'observation N° 7, les gamma-globulines ont été administrées car une épidémie de rougeole nous avait conduits à prendre cette attitude préventive systématique chez tous les enfants entrant dans le Service.

Il faut remarquer que aucun de ces enfants n'a eu de gamma-globulines spécifiques provenant de sujets hyper-immunisés contre la vaccine.

- Une fois le MARBORAN a été administré en associant des antibiotiques à hautes doses alors que la défervescence et l'amélioration clinique étaient amorcées. Il nous a tout de même semblé que le MARBORAN a joué un rôle favorable en accélérant la guérison de cette vaccine.

- Le produit a été administré à des doses variables : le plus souvent 200 mg./kg. par jour. La durée du traitement était de 2 à 5 jours.

- La normalisation thermique a été obtenue une fois en 16 heures, au plus en 4 jours.

- Les lésions ont régressé et plusieurs fois ont disparu en 4 jours.

- Quant au début du traitement par rapport à la primo vaccination, il y a eu lieu en général le 10e jour, parfois le 9e et une fois le 11e, une autre le 16e jour. Il ne semble pas que ce délai ait des conséquences sur l'efficacité du traitement.

- La tolérance clinique a été bonne. Notons toutefois, que le produit sirupeux et amer est loin d'être accueilli par les enfants comme une friandise !

Un seul de nos enfants a eu des vomissements (observation N° 5) qui, remarquons-le, existaient bien avant l'hospitalisation, et dans ce cas, nous avons été contraints d'arrêter le traitement au 3e jour malgré la prescription de Primpéran.

o0o

INTERET THERAPEUTIQUE

Le rôle prophylactique du MARBORAN sera d'abord envisagé.

Lors d'épidémie de variole, le MARBORAN permet de protéger des sujets non vaccinés et se trouvant en incubation de variole. En effet, la primo vaccination nécessite un délai de trois semaines pour conférer l'immunité et une revaccination un délai de 8 jours.

Les études faites à MADRAS confirment que le MARBORAN peut éviter la maladie à ces sujets lorsqu'il est administré jusqu'au 10e jour d'incubation. Le résultat est analogue en ce qui concerne la prévention de l'alastrim.

Les doses conseillées sont de 6 g. chez l'adulte, 3 g. chez l'enfant de 3 à 10 ans, moins de 3 g. chez l'enfant plus jeune. La dose sera administrée en 2 prises dans une journée.

Dans la prévention des complications cutanées de la vaccine, nous avons vu qu'il est aussi intéressant que les gamma-globulines spécifiques mais qu'il possède le double avantage d'être plus facile à obtenir dans bien des cas et d'agir plus vite.

Le MARBORAN n'agissant que sur le virus en phase de multiplication, il faudra attendre le 4e jour pour démarrer le traitement.

Les doses sont 200 mg./kg. comme dose de charge, puis 50 à 60 mg./kg. et par jour pendant 4 à 6 jours.

Le rôle curatif dans les complications de la vaccine

A la condition d'être utilisé à dose suffisante, le MARBORAN peut rendre de grands services.

Il ne supplante pas les gamma-globulines, mais par son action virustatique il complète heureusement leur action.

Dans certains cas, il peut pallier leur échec.

Dans les complications sévères, que sont l'eczéma vaccinal et la vaccine gangréneuse il a fait la preuve de son efficacité aux doses préconisées par BAUER : 200 mg./kg. en dose d'attaque puis 50 à 60 mg./kg. toutes les 6 heures pendant 48 hdures au moins.

Nous pensons que la faible toxicité du produit permet de l'utiliser seul, soit qu'il s'agisse d'un accident mineur de la vaccine, soit que le traitement démarre tôt après le début des perturbations cutanées.

Il convient, en l'absence de nécessité absolue, de respecter les contre-indications que sont l'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

oOo

IV - CONCLUSION

A l'occasion des 9 cas de vaccine traités dans le service de Monsieur le Professeur VIALATTE à l'hôpital des ENFANTS MALADES, nous avons tenté de dégager l'intérêt d'un médicament qui a déjà été utilisé dans le traitement des complications cutanées sévères de la vaccine : la METHISAZONE (MARBORAN ®).

Il nous est apparu que ce médicament rend de grands services dans ce domaine et que son utilisation pourrait être étendue au égard à sa faible toxicité et à sa bonne tolérance clinique au traitement des complications mineures de la vaccination anti-variolique.

Nous avons également et volontairement limité notre étude aux complications cutanées de la vaccination anti-variolique, il n'est toutefois pas interdit de penser que la METHISAZONE agisse sur l'encéphalite vaccinale si l'on réussit à lui faire franchir, à une concentration suffisante, la barrière hémo-méningée.

Certes, la chimiothérapie anti-virale a donné lieu à d'innombrables travaux, mais en pratique, il faut bien reconnaître que peu de substances ont trouvé une application clinique.

Avec les analogues de nucléosides et en particulier le 5 iodo-désoxyuridine qui a une action incontestable sur la kératite herpétique humaine (mais la résistance induite est très rapide à se développer), la METHISAZONE est l'un des rares agents chimiques anti-viraux utilisables avec succès sans induire d'effets secondaires graves.

o0o

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. MALLET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABRASSART Ch. et DAEMERS G. -

- Vaccine progressive mortelle chez un enfant avec hypogammaglobulinémie congénitale.
"Revue Médicale de Liège" 1967, 22 : 6.

2 - ADELS B.R. and OPPE T.E. -

- Treatment of eczema vaccinatum with a-methylisatin beta-thiosemicarbazone.
"Lancet" 1966, 1 : 18.

3 - BACH M.K. et MAGEE W.E. -

- Biochemical effects of isatin beta-thiosemi-carbazone on development of vaccinia virus.
"Proc. Soc. Explo. Biol. Med." 1962. 110 : 565.

4 - BARLOW A.J.E. -

- Drug for vaccinia.
"Brit. Med. Journal" 1962, 1 : 1.144.

5 - BAUER D.J. -

- The antiviral and synergic actions of isatin thiosemicarbazone and certain pheroxyprimidines in vaccinia infection in mice.
" Brit. J. Exptl. Pathol." 1955, 36 : 105.

6 - BAUER D.J. and SADLER. -

- The structure activity relationships of the antiviral chemotherapeutic activity of isatin beta-thiosemicarbazone.
"Brit. J. Pharmacol." 1960, 15 : 101.

7 - BAUER D.J. and SADLER. -

- New antiviral chemotherapeutic agent active against smollpox infection.
"Lancet" 1960, 1 : 1.110.

8 - BAUER D.J. and Al. -

- The chemotherapy of variola major infection.
"Bulletin of the World Health Organization" 1962, 26 : 727.

9 - BAUER D.J. and GOODWIN L.G. -

- Drug of vaccinia.
"Brit. Med. Journal". 1962. 1 : 716.

10 - BAUER D.J. et Al. -

- Prophylactic treatment of smallpox contacts with n-methyl isatin betathiosemicarbazone.
"Lancet" 1963. 2 : 494.

11 - BAUER D.J. -

- Clinical experience with the anti-viral Drug Marboran (1-methylisatin 3 thiosemicarbazone).
Ann. of the New York academy of science" 1965. 130. art. 1 : 110.

12 - BAUER D.J. -

- Prophylaxis of smallpox and alastrim with marboran
"5 th. International Congress of chemotherapy" Vienna, C. 5/1. 307.

13 - BOIJOUX F.M. -

- Intérêt de la méthisazone dans les complications sévères de la vaccine.
"Thèse - Paris 1969" : N° 860.

14 - BRAINERED H.D. et Al. -

- Methysazone in progressive vaccinia.
"New England Journal of Medicine" 1967. 276 : 620.

15 - BRICOURT F. -

- Mécanisme des infections humaines aiguës virales.
"La nouvelle presse médicale" 1971 - N° 0 : 46.

16 - COMBE et Coll. -

- Syndrome de Kaposi-Juliusberg. Etude clinique, étiopathogénique et traitement, à propos d'un cas.
"La semaine des Hôpitaux/annales de pédiatrie". 1970, 49/12 : 3.193/p. 861.

17 - CONNOLY J.H. et Al. -

- A fatal case of progressive vaccinia.
"Brit. Med. Journal" 1962. 1 : 1.315.

18 - CORNYBEARE E.T. -

- Bull. Min. Health. Publ. 1964/23 : 126-186.

19 - DALY J.J. and JACKSON E. -

- Vaccinia gangrenose treated with n-methylisatin betasthio-semicarbazone.
"Brit. Med. Journal" 1962, 2 : 1.300.

20 - DAVIDSON E. and HAYHOE F.G.J. -

- Prolonged generalized vaccinia complicating acte leukaemia.
"Brit. Med. Journal" 1962. 2 : 1.298.

21 - De RUDDER J. -

- Chimiothérapie des affections virales.
"Gazette Médicale de France" 1969. 30 : 6.113.

22 - DICK and Coll. -

- Brit. Med. Jal. 1962. 1 : 557.

23 - FLEWETT Th. et KER. -

- A case of vaccinia necrosum (or progressive vaccinia) with severe hypogammaglobulinemia treated with N-methylisatin beta-thiosemicarbazone (33 T. 57).
"Cli-Pathol." 1963. 16 : 271.

24 - HAMRE D., BERNSTEIN J. DONOVICK. -

- Activity of N. aminobenzaldehyde 3 thiosemicarbazone on vaccinia virus in the chick embryo and in the mouse.
"Proc. Soc. Exptl./Biol. Med." 1950, 73 : 275.

25 - HANSSON O. and VALLQUIST G. -

- Vaccinia gagrenosa and compound 33 T. 57
"The Lancet" 1963, 2, 687.

26 - HANSSON O. JOHANSON S.G.O. and VAHLQUIST B. -

- Vaccinia gangrenosa with normal humoral antibodies : A case possibly to deficient cellular immunity treated with N methyl-isatin beta thiosemicarbazone (compound 33 T. 57 Marboran).
"Acta Paed., Scandinavica" 1966, 55 : 264.

27 - JARKOWSKI T.L. MOHAGHEGI H.A. and NOLTING W.S. -

- Vaccinia gagrenosa : Report of a case with hypogammaglobulinemia.
"Clin. Pediat." 2 : 332, 1963.

28 - JAROSZYNSKA-WEINBERGER B. and MESZAROS J. -

- A comparison of the protective effect of methysazone and a hyperimmune antivaccinal gamma-globulin in primary smallpox vaccination carried out in the presence of contraindications.
"The Lancet" 1966, 1 : 948.

29 - KEMPE D.H. -

- Studies of smallpox and complication of smallpox vaccination.
"Pediatrics" 26 : 1, 76, 1960.

30 - KEMPE C.H. et Al. -

- Chemotherapy of life threatening dermal complications of smallpox vaccination 5 th. internation Congress of chemotherapy.
Vienna 26 June - 1 July 1967 "Abstracts" part 2 : 1.234.

31 - KEMPE C.H. -

- Vaccinia current therapy 1966-1967.
"Sanders" C. 716.

32 - MAINWARING D. -

"Eczema vaccinatum.
"Brit. Med. Journal" 1962, 1 : 1.412.

33 - PESNEL, BORDERON, DAGUENEL. -

- Intérêt de la Méthisazone dans les complications cutanées sévères de la vaccine
"Gazette Médicale de France" 1970, 1 : 77.

34 - REGY de GINESTE J.M. -

- "Les complications de la vaccination antivariolique et leur traitement.
Cahiers médicaux de France" 1971 - IX : 308.

35 - REYNOLDS A.H. JOSS. H. -

- Eczema vaccinatum
"Pedicatrics" 1958, 22 : 259.

36 - RIBEIRIO Do VALLE L.A. et Al. -

- Methisazone in prevention of variola minor among contacts.
"The Lancet" 1965. 2 : 976.

37 - SAUTET J. -

- Les vaccinations anti-varioliques.
"Revue du Praticien" 1968, 7 : 901.

38 - THEROND C. -

- Contre-indications des vaccinations et vaccination des sujets allergiques.
"Revue du Praticien" 1968, 7 : 901.

39 - TURNER W.A., BAUER D.J. NIMMOSMITH R.H. -

- Eczema vaccinatum treated with n-methylisatin beta-thiosemicarbazone.
"Brit. Med. Journal" 1962. 1 : 1.317.

40 - WEBB et Al. -

- Eczema vaccinatum treated with n-methylisatin beta-thiosemicarbazone.
"Brit. Journal of Dermatology". 1965. 77 : 596.

41 - WHITE C.M. -

- Vaccinia progressive due to hypogammaglobulimenia.
"Lancet" 1963. 1 : 969.

oOo

38 - THEROND C. -
- Contre-indications des vaccinations et vaccination des sujets allergiques.
"Revue du Praticien" 1966, 7 : 901.

39 - TURNER W. A., BAUER D. J. NIMMOSMITH R. H. -
- Eczema vaccinatum treated with n-methylisatin beta-thiosemicarbazone.
"Brit. Med. Journal" 1962. I : 1. 317.

40 - WEBB et Al. -
- Eczema vaccinatum treated with n-methylisatin beta-thiosemicarbazone.
"Brit. Journal of Dermatology". 1965. 77 : 590.

41 - WHITE C. M. -
- Vaccinia progressive due to hypogammaglobulinemia.
"Lancet" 1963. I : 965.